

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

Requested document: [JP62252764 click here to view the pdf document](#)

**Indole derivatives having an azabicyclic side chain, process for their preparation, intermediates, and pharmaceutical compositions.**

Patent Number: ☐ [EP0247266](#), [B1](#)

Publication date: 1987-12-02

Inventor(s): JOINER KAREN ANNE BEECHAM PHAR; KING FRANCIS DAVID BEECHAM PHA

Applicant(s): BEECHAM GROUP PLC (GB)

Requested Patent: ☐ [JP62252764](#)

Application Number: EP19860310011 19861222

Priority Number (s): GB19860000262 19860107; GB19860026632 19861107

IPC Classification: C07D451/04; C07D451/12; C07D451/14; C07D453/02; C07D209/08; A61K31/46; A61K31/445

EC Classification: [C07D451/12](#), [C07D209/08](#), [C07D403/12](#), [C07D451/04B](#), [C07D451/14](#), [C07D453/02](#)

Equivalents: AU5514790, AU604666, AU635024, CA1337415, DE3687980D, DE3687980T, DK3587, ES2053451T, ☐ [IE60111](#), ☐ [IE870013L](#), JP2013992C, JP7037445B, ☐ [JP7330727](#), NZ218823, ☐ [PT84053](#)

Cited Documents: [WO8501048](#); [WO8400166](#); [EP0200444](#); [EP0158265](#); [GB2100259](#); [EP0115933](#)

**Abstract**

Compounds of formula (I), and pharmaceutically acceptable salts thereof: wherein L is NH or O; X and Y are independently selected from hydrogen or C1-4 alkyl, or together are a bond; R1 and R2 are independently selected from hydrogen, C1-6 alkyl, C2-6 alkenyl-C1-4 alkyl, or together are C2-4 polymethylene; R3 and R4 are independently selected from hydrogen, halogen, CF3, C1-6 alkyl, C1-6 alkoxy, C1-6 alkylthio, C1-7 acyl, C1-7 acylamino, C1-6 alkylsulphonylamino, N-(C1-6 alkylsulphonyl)-N-C1-4 alkylamino, C1-6 alkylsulphinyl, hydroxy, nitro or amino, aminocarbonyl, aminosulphonyl, aminosulphonylamino or N-(aminosulphonyl)-C1-4 alkylamino optionally N-substituted by one or two groups selected from C1-6 alkyl, C3-8 cycloalkyl, C3-8 cycloalkyl C1-4 alkyl, phenyl or phenyl C1-4 alkyl groups or optionally N-disubstituted by C4-5 polymethylene; Z is a group of formula (a), (b) or (c) wherein n is 2 or 3; p is 1 or 2; q is 1 to 3; r is 1 to 3; and R5 or R6 is C1-7 alkyl, C3-8 cycloalkyl, C3-8 cycloalkyl-C1-2 alkyl or C2-7 alkenyl-C1-4 alkyl; having 5-HT M-receptor antagonist activity, a process for their preparation and their use as pharmaceuticals.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

## ⑫ 公開特許公報 (A) 昭62-252764

⑪ Int. Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和62年(1987)11月4日

C 07 D 209/08  
A 61 K 31/40A A E  
A A H

7306-4C

※審査請求 未請求 発明の数 6 (全23頁)

⑭ 発明の名称 新規化合物、その製法及びそれを含む医薬組成物

⑮ 特 願 昭62-977

⑯ 出 願 昭62(1987)1月6日

優先権主張 ⑰ 1986年1月7日 ⑱ イギリス (GB) ⑲ 8600262

- ⑳ 発 明 者 フランシス・デビツ イギリス国、シーエム19・5エイデイ、エセックス州、ハーロー、ザピナクルズ、コールドハーバーロード、ビーチヤムファーマシユーチカルズ (番地なし)
- ㉑ 発 明 者 カレン・アンネ・ジョイナール イギリス国、シーエム19・5エイデイ、エセックス州、ハーロー、ザピナクルズ、コールドハーバーロード、ビーチヤムファーマシユーチカルズ (番地なし)
- ㉒ 出 願 人 ビーチヤム・グループ・ピーエルシー イギリス国、ミドルセックス州、ブレントフォード、グレートウエストロード、ビーチヤムハウス (番地なし)
- ㉓ 代 理 人 弁理士 秋沢 政光 外1名
- 最終頁に続く

明細書の浄書(内容に変更なし)

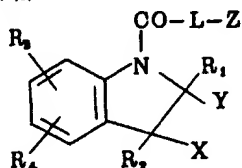
明 細 書

## 1. 発明の名称

新規化合物、その製法及びそれを含む医薬組成物

## 2. 特許請求の範囲

## (i) 式 (I)



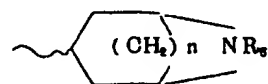
(I)

〔式中 L は NH 又は O であり；

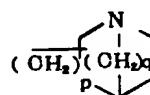
X 及び Y は独立して水素又は C<sub>1</sub>〜。アルキルから選ばれるか又は一緒になつて結合であり；R<sub>3</sub> 及び R<sub>4</sub> は独立して水素、C<sub>1</sub>〜。アルキル、C<sub>2</sub>〜。アルケニル-C<sub>1</sub>〜。アルキルから選ばれるか又は一緒になつて C<sub>2</sub>〜。ポリメチレンであり；R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> は独立して水素、ハロゲン、CF<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>〜。アルキル、C<sub>1</sub>〜。アルコキシ、C<sub>1</sub>〜。アルキルチオ、C<sub>1</sub>〜。アシル、C<sub>1</sub>〜。アシルアミノ、C<sub>1</sub>〜。アルキルスルホニルアミノ、N-(C<sub>1</sub>〜。

アルキルスルホニル)-N-C<sub>1</sub>〜。アルキルアミノ、C<sub>1</sub>〜。アルキルスルフィニル、ヒドロキシ、ニトロであるか又は C<sub>1</sub>〜。アルキル、C<sub>2</sub>〜。シクロアルキル、C<sub>2</sub>〜。シクロアルキル-C<sub>1</sub>〜。アルキル、フェニル又はフェニル C<sub>1</sub>〜。アルキル基から選ばれた 1 又は 2 個の基により任意に N-置換されていてもよい又は C<sub>4</sub>〜。ポリメチレンにより任意に N-置換されていてもよいアミノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ又は N-(アミノスルホニル)-C<sub>1</sub>〜。アルキルアミノから選ばれ；

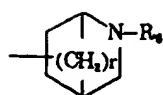
Z は式 (a)、(b) 又は (c)



(a)



(b)

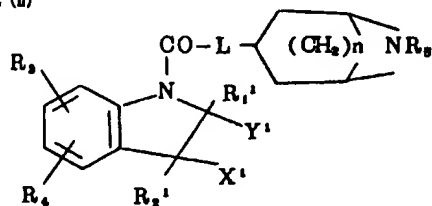


(c)

(式中  $n$  は 2 又は 4 であり;  $p$  は 1 又は 2 であり;  
 $q$  は 1 ~ 3 であり;  $r$  は 1 ~ 8 であり; そして  
 $R_1$  又は  $R_2$  は  $O_1 \sim$ , アルキル,  $C_2 \sim$ , シクロアルキル,  $C_3 \sim$ , シクロアルキル- $O_1 \sim$ , アルキル  
 又は  $C_2 \sim$ , アルケニル- $O_1 \sim$ , アルキルである)  
 の基である]

の化合物又はその製薬上許容しうる塩。

(2) 式 (II)



(II)

(式中  $X'$  及び  $Y'$  は独立して水素、メチル又はエチルであるか又は一緒になつて結合であり、  
 $R_1'$  及び  $R_2'$  は独立して水素、メチル又はエチルでありそして残りの置換基は特許請求の範囲第

の特許請求の範囲第(1)~(6)項の何れか一つの項記載の化合物。

(8)  $L$  が  $NH$  である特許請求の範囲第(1)~(7)項の何れか一つの項記載の化合物。

(9) 化合物がエンド-N-(8-メチル-9-アザビシクロ[3.8.1]ノン-8-イル)-2,3-ジヒドロインドール-1-カルボキサミドである特許請求の範囲第(1)項記載の化合物。

(10) 化合物がエンド-N-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-8-イル)-2,3-ジヒドロインドール-1-カルボキサミドである特許請求の範囲第(1)項記載の化合物。

(11) 化合物がエンド(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-8-イル)-2,3-ジヒドロインドールカルボン酸エステルである特許請求の範囲第(1)項記載の化合物。

(12) 化合物がエンド-N-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-8-イル)-2,3-ジヒドロ-8-メチルインドール-1-カルボキサミドである特許請求の範囲第(1)項記載の

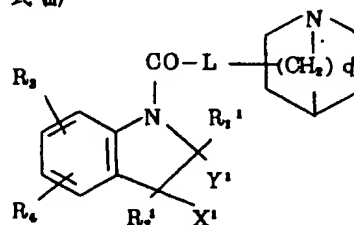
(1)項で規定した通りである)

の特許請求の範囲第(1)項記載の化合物。

(8)  $n$  が 2 である特許請求の範囲第(2)項記載の化合物。

(4)  $R_6$  がメチルである特許請求の範囲第(2)又は(3)項記載の化合物。

(5) 式 (III)



(III)

(式中  $q'$  は 1 又は 2 でありそして残りの置換基は特許請求の範囲第(1)及び(2)項で規定した通りである)

の特許請求の範囲第(1)項記載の化合物。

(6)  $q'$  が 2 である特許請求の範囲第(5)項記載の化合物。

(7)  $R_1$  及び  $R_2$  の一つが水素でありそして他は水素、5-クロロ及び5-フルオロから選択され

化合物。

(13) 化合物がエンド-N-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-8-イル)-2,3-ジヒドロ-8,8-ジメチルインドール-1-カルボキサミドである特許請求の範囲第(1)項記載の化合物。

(14) 化合物がエンド-N-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-8-イル)-8-メチルインドール-1-カルボキサミドである特許請求の範囲第(1)項記載の化合物。

(15) 化合物がエンド-N-(8-エチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-8-イル)-2,3-ジヒドロインドール-1-カルボキサミドである特許請求の範囲第(1)項記載の化合物。

(16) 化合物がエンド-N-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-8-イル)-5-フルオロ-2,3-ジヒドロインドール-1-カルボキサミドである特許請求の範囲第(1)項記載の化合物。

(17) 化合物がエンド-N-(8-メチル-8-

アザビシクロ〔3,2,1〕オクト-8-イル)-2,8-ジヒドロ-5-クロロインドール-1-カルボキサミドである特許請求の範囲第(1)項記載の化合物。

(18) 化合物がエンド-N-(8-メチル-8-アザビシクロ〔3,2,1〕オクト-8-イル)-2,8-ジヒドロ-5-メトキシインドール-1-カルボキサミドである特許請求の範囲第(1)項記載の化合物。

(19) 化合物がエンド-N-(8-メチル-8-アザビシクロ〔3,2,1〕オクト-8-イル)-インドール-1-カルボキサミドである特許請求の範囲第(1)項記載の化合物。

(20) 化合物がN-(1-アザビシクロ〔2,2,2〕オクト-8-イル)-2,8-ジヒドロインドール-1-カルボキサミドである特許請求の範囲第(1)項記載の化合物。

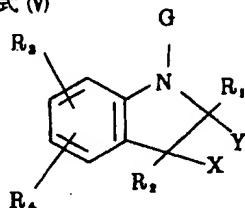
(21) 化合物がN-(1-アザビシクロ〔2,2,2〕オクト-8-イル)-2,8-ジヒドロインドール-1-カルボン酸エステルである特許請求の

(26) 化合物がN-(1-アザビシクロ〔2,2,2〕オクト-8-イル)-2,8-ジヒドロ-8,8-ジメチルインドール-1-カルボキサミドである特許請求の範囲第(1)項記載の化合物。

(27) 特許請求の範囲第(9)~(26)項の何れか一つの項記載の化合物の塩酸塩。

(28) 実施例に関して本明細書で実質的に規定された特許請求の範囲第(1)項記載の化合物。

(29) 式(V)



(V)

の化合物と式(M)



(M)

の化合物とを反応させ、式中GはCOQ<sub>1</sub>(式中Q<sub>1</sub>は脱離基である)又は水素であり;GがCOQ<sub>1</sub>のときJはNH<sub>2</sub>、又はOH又はその反応性誘導体であるか又はGが水素のときJは式(V)の化合物と

範囲第(1)項記載の化合物。

(22) 化合物がエンド-N-(8-メチル-8-アザビシクロ〔3,2,1〕オクト-8-イル)-2,8-ジヒドロ-3-エチルインドール-1-カルボキサミドである特許請求の範囲第(1)項記載の化合物。

(23) 化合物がエンド-N-(8-メチル-8-アザビシクロ〔3,2,1〕オクト-8-イル)-8-エチルインドール-1-カルボキサミドである特許請求の範囲第(1)項記載の化合物。

(24) 化合物がエンド-N-(8-メチル-8-アザビシクロ〔3,2,1〕オクト-8-イル)-2,8-ジヒドロ-5-ニトロインドール-1-カルボキサミドである特許請求の範囲第(1)項記載の化合物。

(25) 化合物がエンド-N-(8-メチル-8-アザビシクロ〔3,2,1〕オクト-8-イル)-2,8-ジヒドロ-6-ニトロインドール-1-カルボキサミドである特許請求の範囲第(1)項記載の化合物。

OO-L-結合を形成しうる活性化カルボニル基を含む基であり;Z<sup>1</sup>は規定したZであるか又はそのR<sub>5</sub>/R<sub>6</sub>は水素化分解しうる保護基により置換されており;そして残りの置換基は特許請求の範囲第(1)項で規定した通りであり、そして次に

任意のR<sub>7</sub>及びR<sub>8</sub>基をそれぞれ他のR<sub>7</sub>及びR<sub>8</sub>基へ任意に転換してもよく、

Z<sup>1</sup>がZ以外のときZへ転換し、

X及びYを他のX及びYへ転換し、そして

式(1)の得られた化合物の製薬上許容しうる塩を任意に形成してもよい

ことよりなる特許請求の範囲第(1)項記載の式(1)の化合物又はその製薬上許容しうる塩を製造する方法。

(30) GがCOQ<sub>1</sub>である特許請求の範囲第(29)項記載の式(V)の化合物。

(31) 化合物が1-(2,8-ジヒドロ)-インドリルトリクロロメチルカルバメートである特許請求の範囲第(30)項記載の化合物。

(32) 化合物が1-(2,8-ジヒドロ-8-メチル)インドリル-0-(1-スクシンイミジル)カルバ

メートである特許請求の範囲第(30)項記載の化合物。

(33) 化合物が1-(2,3-ジヒドロ-5-オルオ)インドリル-0-(1-スクシンイミジル)カルバメートである特許請求の範囲第(30)項記載の化合物。

(34) 化合物が1-(2,3-ジヒドロ-5-メトキシ)インドリルトリクロロメチルカルバメートである特許請求の範囲第(30)項記載の化合物。

(35) 化合物が1-(2,3-ジヒドロ)インドリルカルボニルクロリドである特許請求の範囲第(30)項記載の化合物。

(36) 化合物が1-(2,3-ジヒドロ-8-エチル)インドリルカルボニルクロリドである特許請求の範囲第(30)項記載の化合物。

(37) 化合物が1-(2,3-ジヒドロ-5-ニトロ)インドリルトリクロロメチルカルバメートである特許請求の範囲第(30)項記載の化合物。

(38) 化合物が1-[1-(2,3-ジヒドロ-6-ニトロ)インドリルカルボニル]イミダゾールである特許請求の範囲第(30)項記載の化合物。

(39) 化合物が1-(2,3-ジヒドロ-8,8-ジ

(27)項の何れか一つの項記載の化合物。

(44) 偏頭痛、群発性頭痛、三叉神経痛及び／又は嘔吐の治療用薬剤の製造における特許請求の範囲第(1)～(27)項の何れか一つの項記載の化合物の用途。

### 3. 発明の詳細な説明

#### 〔産業上の利用分野〕

本発明は有用な薬理学上の性質を有する新規な化合物、それを含む製薬組成物、その製造用の方法及び中間体及び医薬品としてのその用途に関する。

#### 〔従来の技術〕

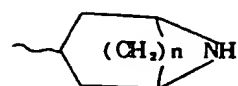
英国特許第2100259A号及び第2125898A号明細書及びヨーロッパ特許公開第158265号明細書はアザビシクロ側鎖を有ししかも5-HT拮抗活性を有するベンゾエート及びベンズアミドを記述している。

#### 〔発明の概要〕

一群の新規な構造上区別される化合物が現在見い出された。これら化合物は5-HTM-受容体拮

メチル)インドリルカルボニルクロリドである特許請求の範囲第(30)項記載の化合物。

(40) 式(X)〔式中Zが式(d)又は(e)〕



(d)



(e)

を有し、R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, X, Y及びLが特許請求の範囲第(1)項で規定した通りである〕の化合物。

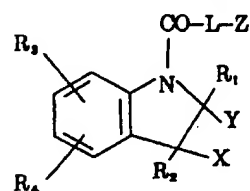
(41) 特許請求の範囲第(1)～(27)項の何れか一つの項記載の化合物及び製薬上許容しうる担体よりなる製薬組成物。

(42) 活性治療物質として用いられる特許請求の範囲第(1)～(27)項の何れか一つの項記載の化合物。

(43) 偏頭痛、群発性頭痛、三叉神経痛及び／又は嘔吐の治療に用いられる特許請求の範囲第(1)～

抗活性、抗嘔吐活性及び／又は胃運動増強活性を有する。

従つて本発明は式(I)



(I)

〔式中LはNH又はOであり；

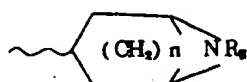
X及びYは独立して水素又はC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルから選ばれるか又は一緒になつて結合であり；

R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は独立して水素、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニル-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルから選ばれるか又は一緒になつてC<sub>2</sub>～<sub>6</sub>ポリメチレンであり；

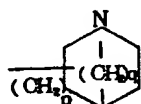
R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は独立して水素、ハロゲン、OF<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル, C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ, C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルチオ, C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アシル, C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アシルアミノ, C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノ, N-(C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルスルホニル)-N-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルアミノ, C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルスルフィニル, ヒドロキシ,

ニトロであるか又は  $O_1 \sim$  アルキル,  $O_2 \sim$  シクロアルキル,  $O_3 \sim$  シクロアルキル  $O_1 \sim$  アルキル, フェニル又はフェニル  $O_1 \sim$  アルキル基から選ばれた 1 又は 2 個の基により任意に N-置換されていてもよい又は  $O_4 \sim$  ポリメチレンにより任意に N-置換されていてもよいアミノ, アミノカルボニル, アミノスルホニル, アミノスルホニルアミノ又は N-(アミノスルホニル) -  $O_1 \sim$  アルキルアミノから選ばれ;

Z は式 (a), (b) 又は (c)



(a)



(b)



(c)

$R_1$  及び  $/$  又は  $R_2$  の基は水素, 弗素, 塩素, 臭素,  $CF_3$ , メチル, エチル, メトキシ, エトキシ, メチルチオ, エチルチオ, アセチル, プロピオニル, アセチルアミノ, メチルスルホニルアミノ, メチルスルフィニル, ヒドロキシ, ニトロ; 及びアミノ, アミノカルボニル, アミノスルホニル, アミノスルホニルアミノ又は N-(アミノスルホニル) - メチルアミノ (これらの任意のものは任意に 1 又は 2 個のメチル基により又はシクロペンチル又はシクロヘキシル基により置換されてもよく又は  $O_4$  又は  $O_5$  ポリメチレンにより置換されていてもよい) を含み、 $R_3$  はしばしば水素でありそして  $R_4$  は水素又は 4-置換基例えばハロゲン又はメトキシである。

好ましくは  $n$  は 2 又は 8 でありそして  $p$ ,  $q$  及び  $r$  は 1 又は 2 である。

$R_1$  /  $R_2$  が  $O_1 \sim$  アルキルのときの例は興味のある基として  $O_1 \sim$  アルキル例えばメチル, エチル及び  $n$ -及びイソプロピルを含む。  $O_1 \sim$  アルキルの中で  $O_4 \sim$  アルキルは又興味があり特

(式中  $n$  は 2 又は 3 であり;  $p$  は 1 又は 2 であり;  $q$  は 1 ~ 8 であり;  $r$  は 1 ~ 8 であり; そして  $R_1$  又は  $R_2$  は  $O_1 \sim$  アルキル,  $O_2 \sim$  シクロアルキル,  $O_3 \sim$  シクロアルキル -  $O_1 \sim$  アルキル又は  $O_2 \sim$  アルケニル -  $O_1 \sim$  アルキルである) の基である]

の化合物又はその製薬上許容しうる塩を提供する。

好ましくは  $L$  は  $NH$  である。

$X$  及び  $Y$  について好適な基は水素, メチル, エチル,  $n$ -及びイソプロピルを含むか又は一糖になつて結合である。

しばしば  $X$  及び  $Y$  はともに水素である。

$R_1$  は  $R_2$  の好適な基は水素, メチル, エチル,  $n$ -及びイソプロピル; プロパ-2-エニル, ブト-2-エニル, ブト-3-エニル, 1-メチレンプロピル及び 1-メチルプロパ-2-イル (立体異性が存在するときそれらの E 及び Z 型) を含む; 又は  $R_1$  及び  $R_2$  は一糖になつて式 (I) で規定した通りである。しばしば  $R_1$  及び  $R_2$  はともに水素である。

に式  $(CH_2)_u R_3$  (式中  $u$  は 1 又は 2 であり  $R_3$  は第二又は第三  $O_1 \sim$  アルキル基である) のものである。  $O_4 \sim$  アルキルの例は  $n$ -, 第二-及び第三-ブチル,  $n$ -ペンチル,  $n$ -ヘプチル及びイソブチル, 3-メチルブチル及び第三-ブチルメチルを含む。

$R_1$  /  $R_2$  が  $O_1 \sim$  シクロアルキル -  $O_1 \sim$  アルキルのときの例は特にシクロアルキル部分がシクロヘキシル又はシクロプロピルであるものを含む。この例はシクロプロピルメチル, シクロブチルメチル, シクロペンチルメチル, シクロヘキシルメチル, シクロプロピルエチル, シクロブチルエチル, シクロペンチルエチル, シクロヘキシルエチル, 第三-ブチルメチル, イソプロピルメチル, イソプロピルエチル及び第三-ブチルエチルを含む。

$R_1$  /  $R_2$  は特にシクロプロピルメチル, シクロヘキシルメチル, イソプロピルメチル, 第三-ブチルメチル又はイソプロピルエチル好ましくは第三-ブチルメチルであろう。

$R_8/R_9$ が $C_2\sim$ , アルケニル- $C_1\sim$ , アルキルのときの例はプロブ-2-エニル, ブト-2-エニル, ブト-3-エニル, 1-メチレンプロビル及び1-メチル-プロブ-2-エニル(立体異性が存在するときそれらのE及びZ型)を含む。

$R_8/R_9$ は好ましくはメチル又はエチル最も好ましくはメチルである。

式(I)の化合物の製薬上許容しうる塩は従来の酸例えば塩酸、臭化水素酸、酢酸、りん酸、硫酸及び製薬上許容しうる有機酸例えば酢酸、酒石酸、乳酸、マレイン酸、くえん酸、こはく酸、安息香酸、アスコルビン酸、メタンスルホン酸、 $\alpha$ -ケトグルタル酸、 $\alpha$ -グリセロりん酸及びグリコース-1-りん酸との酸付加塩を含む。

式(I)の化合物の製薬上許容しうる塩は通常酸例えば塩酸、臭化水素酸、りん酸、硫酸、くえん酸、酒石酸、乳酸及び酢酸との酸付加塩である。

好ましくは酸付加塩は塩酸塩である。

製薬上許容しうる塩の例は式(I)の化合物の第四誘導体例えば化合物 $R_{10}-T$ (式中 $R_{10}$ は $C_1\sim$ ,

アルキル, フェニル- $C_1\sim$ , アルキル又は $C_2\sim$ , シクロアルキルでありTは酸の陰イオンに相当する基である)により第四級化された化合物を含む。 $R_{10}$ の適当な例はメチル, エチル及びn-及びイソ-プロビル; 及びベンジル及びフェネチルを含む。Tの適当な例はハロゲン化物例えば塩化物、臭化物及び沃化物を含む。

式(I)の化合物は又内部塩例えば製薬上許容しうるN-オキシドを形成しよう。

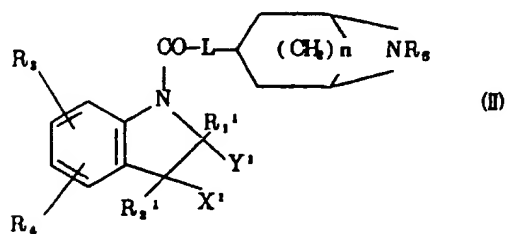
式(I)の化合物及びそれらの製薬上許容しうる塩(第四誘導体及びN-オキシドを含む)は又製薬上許容しうる溶媒和物例えば水和物を形成しそれは式(I)の化合物又はその塩が本明細書で引かれるときは何時でも含まれる。

式(I)の化合物の或るものはキラル又はプロキラル中心を有し従つて鏡像異性体を含む多くの立体異性の形で存在しうることは理解されよう。本発明はこれらの立体異性の形のそれぞれ(鏡像異性体を含む)及びその混合物(ラセミ体を含む)を包含する。異なる立体異性の形は通常の方法により

互に分離されよう。

又式(I)の化合物がLに関してエンド又はエキソ配置を採ることは理解されよう。エンド配置が好ましい。

式(I)内の化合物の一群は式(III)

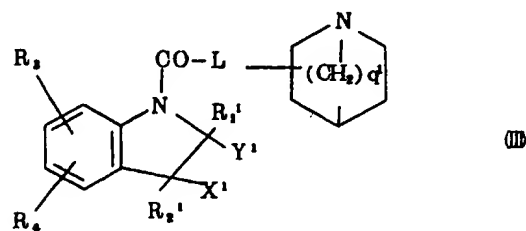


(式中 $X'$ 及び $Y'$ は独立して水素、メチル又はエチルであるか又は一緒になつて結合であり、 $R_1'$ 及び $R_2'$ は独立して水素、メチル又はエチルでありそして残りの置換基は式(I)で規定した通りである)

の化合物である。

置換基及び好ましい置換基の例は式(I)に関して対応する置換基について記載されたものである。

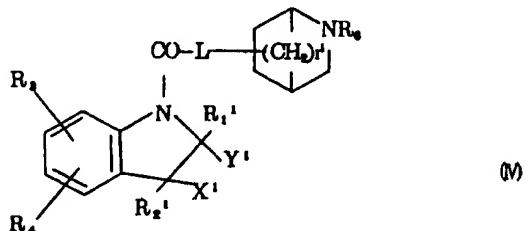
式(I)内の化合物の他の群は式(III)



(式中 $q'$ は1又は2でありそして残りの置換基は式(I)及び(II)で規定した通りである)のものである。

置換基及び好ましい置換基の例は式(I)の対応する置換基について記載された通りである。

式(IV)



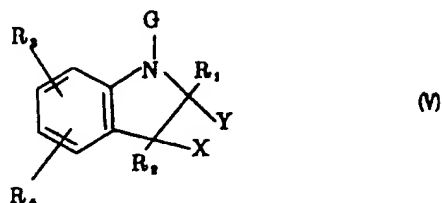
(式中 $r'$ は1又は2であり残りの置換基は式(I)及び(II)で規定した通りである)



の式(I)内の化合物の他の群がある。

置換基及び好ましい置換基の例は式(I)の対応する置換基として記載された通りである。

本発明は又式(M)



の化合物と式(M)



の化合物とを反応させ、式中GはCOQ<sub>1</sub> (式中Q<sub>1</sub>は脱離基である)又は水素であり; GがCOQ<sub>1</sub>のときJはNH<sub>2</sub>、又はOH又はその反応性誘導体であるか又はGが水素のときJは式(M)の化合物とCO-L-結合を形成しうる活性化カルボニル基を含む基であり; Z<sup>1</sup>は規定したZであるか又は水素化分解しうる保護基により置換されているR<sub>5</sub>/R<sub>6</sub>であり; そして残りの置換基は特許請求の範囲第(I)項で規定した通りであり、そして次に

端でない温度で行われる。それは又好ましくは酸受容体例えば有機塩基特に第三アミン例えばトリエチルアミン、トリメチルアミン、ピリジン又はピコリン(その中の或るものは又溶媒として働く)の存在下で行われる。又酸受容体は無機物例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム又は炭酸カリウムである。0~100℃特に10~80℃の温度が適当である。

もし基Q<sub>1</sub>がO<sub>1</sub>~, アルコキシ、フェノキシ、活性化ヒドロカルビルオキシ又はサクシンイミジルオキシならば反応は好ましくは不活性極性溶媒例えばトルエン又はジメチルホルムアミド中で行われる。この場合、基Q<sub>1</sub>がO<sub>1</sub>,CO-又はトルエンでありそして反応が遠流温度でトルエン中で行われるのが好ましい。

JがOH又はその反応性誘導体のとき反応性誘導体はしばしば塩例えばリチウム、ナトリウム又はカリウムの塩である。

Gが水素のときJ-Z<sup>1</sup>はLがNH<sub>2</sub>のとき式(M)又は(M)の化合物であるか又はLがOのとき式(M)

任意のR<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>基をそれぞれ他のR<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>基へ任意に転換してもよく、

Z<sup>1</sup>がZ以外のときZへ転換し、

X及びYを他のX及びYへ転換し、そして

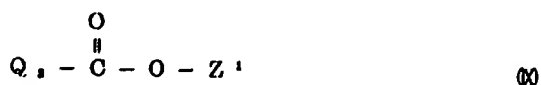
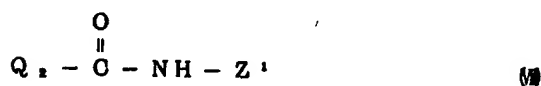
式(I)の得られた化合物の製薬上許容しうる塩を任意に形成してもよい

ことよる式(I)の化合物又はその製薬上許容しうる塩を製造する方法を提供する。

求核基により置換されうる脱離基Q<sub>1</sub>の例はハロゲン例えば塩素及び臭素; O<sub>1</sub>~, アルコキシ例えばCH<sub>3</sub>O及びO<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O-; phO-; 活性化ヒドロカルビルオキシ例えばCl<sub>1</sub>,CO-又はCl<sub>1</sub>,CO-; サクシンイミジルオキシ; 及びイミダゾリルオキシを含む。好ましくはQ<sub>1</sub>はハロゲン最も好ましくは塩素である。

もし基Q<sub>1</sub>がハロゲン化物又はイミダゾリルオキシならば反応は好ましくは不活性ヒドロキシ性溶媒例えばベンゼン、ジクロロメタン、トルエン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)又はジメチルホルムアミド(DMF)中で極

化合物であろう。



式中Z<sup>1</sup>は前記同様でありそしてQ<sub>2</sub>及びQ<sub>3</sub>は脱離基好ましくはそれぞれCl<sub>1</sub>,CO及びCl<sub>1</sub>である。

J-Z<sup>1</sup>が式(N)のとき反応は好ましくは従来の条件0~100℃下不活性溶媒中で行われる。

Q<sub>2</sub>は前記のQ<sub>1</sub>について規定した脱離基であり反応はGがCOQ<sub>1</sub>のときの反応について記載された条件に従って行われる。

求核基により置換されうるQ<sub>2</sub>の例はハロゲン例えば塩素及び臭素; そして活性化ヒドロカルビルオキシ例えばCl<sub>1</sub>,CO-及びCl<sub>1</sub>,COを含む。

もし基Q<sub>2</sub>がハロゲン化物ならば反応はQ<sub>2</sub>ハロゲン化物について前述した如く行われる。

もしQ<sub>2</sub>が活性化ヒドロカルビルオキシならば

反応はQ、活性化ヒドロカルビルオキシについて記載されたように行われる。

他のR<sub>1</sub>、又はR<sub>2</sub>、基へ転換しうるR<sub>1</sub>、又はR<sub>2</sub>、基を含む式(I)の化合物が有用な新規な中間体であることは明らかであろう。多数のこのような転換は下記の如く式(I)の目的化合物のみならずその中間体について可能である。

- (i) 水素置換基がニトロ化によりニトロ置換基へ転換されうる。
- (ii) ニトロ置換基が還元によりアミノ置換基へ転換されうる。
- (iii) O<sub>1</sub>~, アシルアミノ置換基が脱アシル化によりアミノ置換基へ転換されうる。
- (iv) アミノ置換基がカルボン酸誘導体によるアシル化によりO<sub>1</sub>~, アシルアミノ置換基へ転換されうる。
- (v) 水素置換基がハロゲン化によりハロゲン置換基へ転換されうる。
- (vi) O<sub>1</sub>~, アルキルチオ又はO<sub>1</sub>~, アルキルスルフィニル置換基がそれぞれ酸化によりO<sub>1</sub>~, アル

ルスルホニルクロリド又はジ置換アミノスルホニルクロリドとのアシル化によりN-(O<sub>1</sub>~, アルキルスルホニル)N-O<sub>1</sub>~, アルキルアミノ基又は前記の如く任意にN-置換されていてもよいN-(アミノスルホニル)N-O<sub>1</sub>~, アルキルアミノ基へ転換されうる。

転換(i)~(ix)は例示にすぎずそして可能性の全部をつくしていない。

(i)に関しニトロ化は周知の方法に従って行われる。

(ii)に関し還元はニトロアニソールをアミノアニソールへ還元するのに適した試薬により行われる。

(iii)に関し脱アシル化は塩基例えばアルカリ金属水酸化物による処理により行われる。

(iv), (vii)及び(ix)に関しアシル化はアシル化剤例えば対応する酸又は酸塩化物により行われる。ホルミル化は遊離酸により行われる。

(v)に関しハロゲン化は従来のハロゲン化剤により行われる。

(vi)に関し酸化は有機過酸例えば8-クロロ過安

キルスルフィニル又はO<sub>1</sub>~, アルキルスルホニル置換基へ転換されうる。

(vi) アミノ、アミノカルボニル、アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ又はN-(アミノスルホニル)-N-O<sub>1</sub>~, アルキルアミノ置換基がN-アルキル化によりO<sub>1</sub>~, アルキル, O<sub>1</sub>~, シクロアルキル-O<sub>1</sub>~, アルキル又はフェニルO<sub>1</sub>~, アルキル基(任意のそのフェニル基はハロゲン、トリフルオロメチル, O<sub>1</sub>~, アルキル, O<sub>1</sub>~, アルコキシ及びニトロから選ばれる1個以上の基により置換されていてもよい)から選ばれた1又は2個の基により置換された又はO<sub>1</sub>~, ポリメチレンによりジ置換された対応する置換基へ転換されうる。

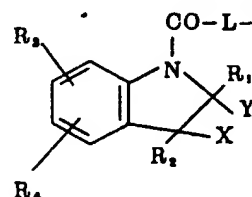
(vii) アミノ置換基はO<sub>1</sub>~, アルキルスルホニルクロリド又はジ置換アミノスルホニルクロリドによるアシル化によりO<sub>1</sub>~, アルキルスルホニルアミノ基又は前記の如く任意にN-置換されていてもよいアミノスルホニルアミノ基へ転換されうる。

(ix) O<sub>1</sub>~, アルキルアミノ置換基はO<sub>1</sub>~, アルキ

息香酸の存在下の非水性溶媒例えば塩素化炭化水素中、又は可溶性の強無機酸化剤例えば過マンガン酸アルカリ金属の存在下の水中又は水性過酸化水素中で常温以下で行われる。この方法は又側鎖(a), (b)又は(c)のN-部分をN-酸化しそして適当な予防策が当業者により常に採られることは理解されよう。

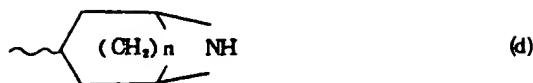
(vii)に関しアルキル化は従来の条件下対応するアルキル化剤例えば塩化物又は臭化物により行われる。

Z<sup>1</sup>がZ以外のときはR<sub>1</sub>、及びR<sub>2</sub>、について規定した如き1又は2個の基により置換されていてもよいベンジルである水素化分解しうる保護基を有しよう。このようなベンジル基は例えば従来の遷移金属を触媒とする水素化分解によりR<sub>1</sub>、又はR<sub>2</sub>、がハロゲンではないとき除去されて式(x)



(x)

[ 式中  $Z^*$  は式(d)又は(e) ]



( 式中置換基は式(I)で規定した通りである )  
である ]

の化合物を与える。

本発明は又式(X)の化合物をN-アルキル化しそして任意に式(I)の得られた化合物の製薬上許容しうる塩を形成してもよいことよりなる式(I)の化合物を製造する他の方法を提供する。

本発明のこの他の方法において「N-アルキル化」は前記の任意の基  $R_1/R_2$  により式(X)に示されるN-原子の置換よりなる。これは式(X)の化合物と化合物  $R_3Q$ 、又は  $R_4Q$ 、( 式中  $R_3$ 、及び  $R_4$  は前記同様であり  $Q$  は脱離基である ) との反応に

式(M)の化合物の  $R_1$ 、又は  $R_2$  が二環のN-原子に隣接しているメチレン基を含むときメチレン基が  $-OO-$  により置換された又は  $R_1$ 、又は  $R_2$  についてメチル ( メチル基がエステル化カルボキシルにより置換された ) である対応する化合物を製造することが式(M)のこのような化合物の製造にしばしば好都合である。このような化合物は次に強還元剤例えばリチウムアルミニウムヒドريدを用いて式(M)の対応する化合物へ還元される。

式(M)及び(N)の化合物は周知であるか又は周知の化合物から従来の通り又はそれに類似の方法により製造されよう。GがHでありX及びYが水素である式(M)の中間体はX及びYが結合である対応する中間体から製造されよう。Gが  $COQ_1$  である式(N)の中間体は本発明の様相を形成する。

Zが式(c)である式(M)の化合物はヨーロッパ特許公開115988号明細書に記載された如く又はそれに類似の方法により製造されよう。

式(O)の化合物は新規であり本発明の様相を形成する。

より達成されよう。

$Q_1$  の適当な基は求核基例えば  $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、 $OSO_3CH_3$ 、又は  $OSO_3C_2H_5$ 、 $pOH$ 、により置換された基を含む。

$Q_1$  の好適な基は  $Cl$ 、 $Br$  及び  $I$  を含む。

反応は従来のアルキル化条件例えば酸受容体例えば炭酸カリウムの存在下不活性溶媒例えばジメチルホルムアミド中で行われよう。一般に反応は極端ではない温度例えば常温又はそれよりやや高い温度で行われる。

又「N-アルキル化」は式(I)の化合物の基  $R_1$ 、又は  $R_2$  が二環のN-原子へ隣接するメチレン基を含むとき従来の還元的アルキル化条件下で行われよう。

式(M)の化合物とカップリングする前の式(X)の化合物の  $R_1$ 、又は  $R_2$  の分子内転換も又可能である。このような分子内転換は上述の条件下従来通り行われる。 $R_1/R_2$  分子内転換前に酸分解により容易に除去しうる基例えば  $OC_2H_5$ 、アルカノイル基により任意のアミン官能基を保護することが望ましい。

式(I)の化合物において  $-OO-L-$  結合はそれが結合されている二環部分の環に関してエンド又はエキソ配向を有することは理解されよう。式(I)の化合物のエンド及びエキソ異性体の混合物は非立体特異的に合成されそして所望の異性体が例えばクロマトグラフィによりそれから従来の如く分離されるか、又はエンド及びエキソ異性体はもし所望ならば式(M)の化合物の対応するエンド又はエキソ形から合成されよう。

X及びYがともに水素である式(I)の化合物は従来の酸化によりX及びYが結合である対応する化合物へ転換されそしてこれはX及びYが結合のとき好ましい製法である。X及びYが結合である式(I)の化合物は還元によりX及びYが水素である対応する化合物へ転換されるがしかしこれはカップリング前にGがHである式(M)の化合物で行われるのが好ましい。

本発明の化合物の製薬上許容しうる塩は従来通り形成されよう。酸付加塩は例えば式(I)の塩基性化合物と製薬上許容しうる有機又は無機酸との反

応により形成されよう。

本発明の化合物は5-HT拮抗剤でありそして偏頭痛、群発性頭痛及び三叉神経痛の治療又は予防に一般に用いられうるものと信じられる。5-HT拮抗剤である化合物は又ONS障害例えば不安及び精神病；不整脈、肥満及び過敏性大腸症候群の治療に用いられる可能性がある。

本発明の化合物は又抗嘔吐活性特に細胞毒剤又は放射線により誘発される悪心及び嘔吐の予防のそれを有する。細胞毒剤の例はシスプラチン、ドキソルビシン及びシクロホスファミドを含む。

本発明の化合物は又障害例えば遅延性胃内容排出、消化不良、鼓腹、食道逆流及び消化器潰瘍の治療に有用な胃運動性増強活性を有する。

本発明は又式(I)の化合物又はその製薬上許容しうる塩及び製薬上許容しうる担体よりなる製薬組成物を提供する。

このような組成物は混合により製造されそして適当に経口又は非経口投与に適合されそしてそれ自体錠剤、カプセル、経口液剤、粉末、顆粒、ト

又は他の適当な媒体により再溶解するための乾燥生成物として提供されよう。このような液剤は従来の添加物例えば懸濁剤例えばソルビトール、シロップ、メチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲル又は水素化食用脂肪、乳化剤例えばレシテン、ソルビタンモノオレエート又はアラビアゴム；非水性媒体（食用油を含む）例えばアーモンド油、分留ココナツ油、油状エステル例えばグリセリンのエステル、プロピレングリコール又はエチルアルコール；保存剤例えばメチル又はプロピルパラヒドロキシベンゾエート又はソルビン酸そしてもし所望ならば従来の香味剤又は着色剤を含むだろう。

経口液剤は水性又は油性の懸濁液、溶液、エマルジョン、シロップ又はエリキシルの形で通常存在するか又は使用前に水又は他の適当な媒体により再溶解される乾燥生成物として提供される。このような液剤は従来の添加物例えば懸濁剤、乳化剤、非水性媒体（食用油を含む）、保存剤及び香

味剤、再溶解しうる粉末、注射用及び灌流用溶液又は懸濁液又は座剤の形であるだろう。経口投与しうる組成物が一般的な用途にさらに好都合なので好ましい。

経口投与用の錠剤及びカプセルは単位投与の形で通常提供されそして従来の添加物例えば結合剤、充填剤、希釈剤、打錠用剤、滑沢剤、崩壊剤、着色剤、香味料及び湿潤剤を含む。錠剤は周知の方法例えば腸溶性コーティングに従つてコーティングされよう。

用いるのに適した充填剤はセルロース、マンニトール、ラクトース及び他の同様な剤を含む。適当な崩壊剤はでん粉、ポリビニルポリピロリドン及びでん粉誘導体例えばナトリウムでん粉グリコラートを含む。適当な滑沢剤は例えばステアリン酸マグネシウムを含む。

適当な製薬上許容しうる湿潤剤はナトリウムラウリルサルフェートを含む。経口液剤は例えば水性又は油状の懸濁液、溶液、エマルジョン、シロップ又はエリキシルの形であるか又は使用前に水

味剤又は着色剤を含むだろう。

経口組成物は混合、充填又は打錠の従来の方法により製造されよう。混合操作の繰返しは多量の充填剤を用いるこれらの組成物の全体に活性剤を分布するのに用いられよう。このような操作は勿論当業者に周知である。

非経口投与に当り液状の単位投与の形は本発明の化合物及び滅菌媒体を含み製造される。媒体及び濃度に応じて化合物は懸濁又は溶解されうる。非経口溶液は化合物を媒体に溶解し滅菌ろ過し適当なバイアル又はアンプルに充填しシールすることにより通常製造される。有利には助剤例えば局所麻酔剤、保存剤及びバッファ剤も又媒体に溶解される。安定性を増強するために組成物はバイアルに入れた後凍結されそして水を真空下除去する。

非経口懸濁液はほぼ同じ方法で製造されるがただし化合物は溶解される代りに媒体に懸濁されそして滅菌媒体に懸濁される前にエチレンオキシドに曝すことにより滅菌される。有利には界面活性

剤又は湿潤剤は組成物に含まれて本発明の化合物の均一な分散を助ける。

本発明はさらにほ乳動物例えはヒトにおける偏頭痛、群発性頭痛、三叉神経及び／又は嘔吐を治療又は予防する方法を提供しそれは有効量の式(I)の化合物又はその製薬上許容しうる塩を投与することよりなる。

前記の障害を治療するのに有効な量は本発明の化合物の相対的有效性、治療される障害の性質及び程度及びほ乳動物の体重による。しかし70 Kgの成人に対する単位投与物は通常本発明の化合物を0.05～1000 mg例えは0.5～500 mg含むだろう。単位投与物は1日1回以上例えは1日2、8又は4回さらに普通には1日1～8回投与されてそれは約0.0001～50 mg/Kg/日さらに普通には0.0002～25 mg/Kg/日の範囲にある。

前述の投与量範囲のすべてにおいて有害な毒性学上の効果は示されない。

本発明は又活性治療物質として用いられる特に偏頭痛、群発性頭痛、三叉神経痛及び／又は嘔吐

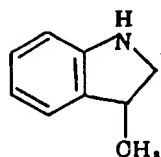
mg)を滴下した。反応混合物を2時間室温で撹拌し次に水(5 ml)及び5 N塩酸溶液(5 ml)により洗った。有機相を乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )し溶媒を真空下蒸発させ残渣をジクロロメタンにより溶離する短いアルミナカラムを通る経過により精製して淡褐色の固体として表題化合物(D1)(8.5 g, 72%)を得た。融点59～60°。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  60 MHz

$\delta$	7.85-7.55(m, 1H)
	7.80-6.70(m, 3H)
	4.25-3.70(m, 2H)
	3.25-2.80(m, 2H)

#### 参考例 2

2, 8-ジヒドロ-8-メチルインドール(D2)



(D2)

G.W.グリッブル(Gribble)及びJ.H. Hoffman(Hoffman)「シンテシス(Synthesis)」

の治療に用いられる式(I)の化合物又はその製薬上許容しうる塩を提供する。

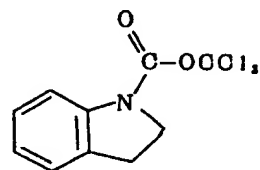
#### 〔実施例〕

下記の実施例は式(I)の化合物の製造を説明し下記の参考例は中間体の製造を説明する。

註、命名法はアメリカン・ケミカル・ソサィエティにより発行されたケミカル・アブストラクツ・インデックス・ガイド1977による。

#### 参考例 1

1-(2, 8-ジヒドロ)-インドリルトリクロロメチルカルバメート(D1)



(D1)

0℃における乾燥ジクロロメタン(140 ml)及びトリエチルアミン(5.85 ml)中の2, 8-ジヒドロインドール(5 g)に乾燥ジクロロメタン(20 ml)中のトリクロロメチルクロロホルメート(5

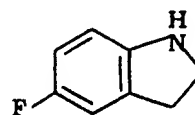
859, 1977により示された方法に従つて3-メチルインドール(5 g)を表題化合物(D2)(4.17 g, 82%)へ転換した。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  60 MHz

$\delta$	7.30-6.30(m, 4H)
	3.80-2.80(m, 4H)
	1.80(d, 8H)

#### 参考例 3

2, 8-ジヒドロ-5-フルオロインドール(D3)



(D3)

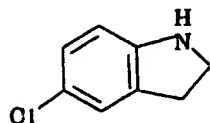
参考例 2に示された方法に従い5-フルオロインドール(8 g)を表題化合物(D3)(2.54 g, 84%)へ転換した。

$^1\text{H-NMR}(\text{ODCl}_3)$  60 MHz

$\delta$	7.05-6.10(m, 3H)
	4.10-2.60(m, 5H)

#### 参考例 4

## 2,8-ジヒドロ-5-クロロインドール (D4)



(D4)

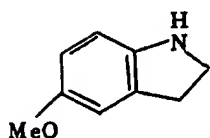
参考例2に示された方法に従つて5-クロロインドール (0.86g) を表題化合物 (D4) (0.84g, 97%) へ転換した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 60MHz

δ 7.80-6.65 (m, 2H)  
6.60-6.25 (m, 1H)  
4.10-3.25 (m, 8H)  
3.20-2.70 (m, 2H)

## 参考例5

## 2,8-ジヒドロ-5-メトキシインドール (D5)



(D5)

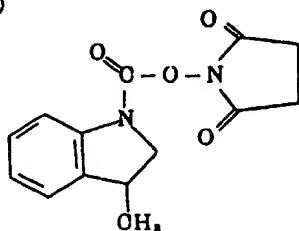
(Flitzpatrick) 及び R. D. ヒイザー (Hiser) 「ジエー. オルグ. ケム (J. Org. Chem.), 22, 1703~4, 1957」を表題化合物 (D6) (1.8g, 56%) に転換した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 60MHz

δ 7.20-6.40 (m, 4H)  
8.90-2.90 (m, 4H)  
2.10-0.8 (m, 2H)  
0.9 (t, 3H)

## 参考例7

## 1-(2,8-ジヒドロ-8-メチル)インドリル-0-(1-スクシンイミジル)-カルバメート (D7)



(D7)

乾燥トルエン (150ml) 中の N,N-ジサクシンイミジルカーボネート (8.08g) 及び 2,8-ジ

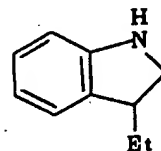
水酢酸 (20ml) 中の 5-メトキシインドール (1g) の溶液を室温で酸化白金 (0.27g) で水素化した。理論量の水素 (158ml) の吸収後触媒を除去し溶媒を真空蒸発させた。残渣を飽和炭酸カリウム溶液により塩基性にしジエチルエーテルにより抽出した。有機相を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し溶媒を真空下蒸発させて表題化合物 (D5) (0.48g, 42%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 60MHz

δ 6.85-6.85 (m, 8H)  
8.65 (s, 3H)  
3.60-2.70 (m, 5H)

## 参考例6

## 2,8-ジヒドロ-8-エチルインドール (D6)



(D6)

参考例2に示された方法に従い8-エチルインドール (2.8g) [J.T. フリッツパトリック

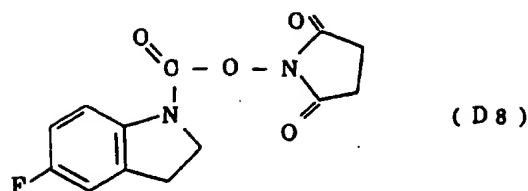
ヒドロ-8-メチルインドール (D2) (4.17g) を1晩室温で攪拌した。溶媒を真空中で蒸発させる残渣をジクロロメタンに溶解し5N塩酸溶液 (10ml)、飽和重炭酸カリウム (10ml) 及び塩水 (30ml) により洗った。有機相を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し真空蒸発し残渣をジクロロメタンにより溶離する短いシリカカラムを通す過程により精製して表題化合物 (D7) (6.85g, 80%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 60MHz

δ 7.85-6.80 (m, 4H)  
4.60-4.00 (m, 1H)  
3.95-3.10 (m, 2H)  
2.75 (s, 4H)  
1.80 (bd, 3H)

## 参考例8

## 1-(2,8-ジヒドロ-5-フルオロ)インドリル-0-(1-スクシンイミジル)-カルバメート (D8)



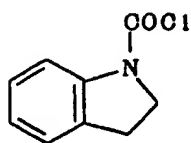
参考例7に示された方法に従いN,N-ジサクシニミジルカーボネート(4.75g)と2,8-ジヒドロ-5-フルオロインドール(D8)との反応により表題化合物(D8)(5g, 97%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{ODCl}_3$ ) 60MHz

$\delta$	7.90-7.60(m, 1H)
	7.80-6.60(m, 8H)
	4.40-4.00(m, 2H)
	3.40-2.90(m, 2H)
	2.85(s, 4H)

#### 参考例9

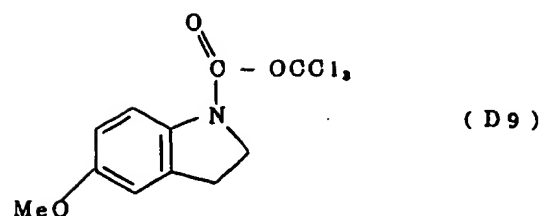
1-(2,8-ジヒドロ-5-メトキシ)インドリルトリクロロメチルカルバメート(D9)



0°の乾燥ジクロロメタン(150ml)中のホスゲン[110ml(トルエン中12.5%W/W溶液)]に乾燥ジクロロメタン(100ml)中のトリエチルアミン(17ml)及び新しく蒸留した2,8-ジヒドロインドール(14.5g)の溶液を滴下した。反応混合物を次に1時間0°で攪拌し次にペンタン(2.5L)に注ぎ5N硫酸溶液(100ml)により洗いそして塩水(100ml)により洗った。有機相を乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )し溶媒を真空蒸発し残渣を60/80石油エーテル中で粉碎して表題化合物(D10)(18.37g, 83%)を得た。

#### 参考例11

1-(2,8-ジヒドロ-8-エチル)インドリルカルボニルクロリド(D11)



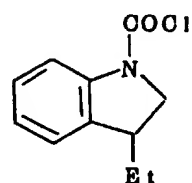
参考例1に示された方法に従い2,8-ジヒドロ-5-メトキシインドール(D5)(0.48g)とトリクロロメチルクロロホルメート(0.35ml)との反応により表題化合物(D9)(0.52g, 58%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{ODCl}_3$ ) 60MHz

$\delta$	7.88-7.58(m, 1H)
	6.85-6.48(m, 2H)
	4.85-3.80(m, 2H)
	3.70(s, 3H)
	3.85-2.80(m, 2H)

#### 参考例10

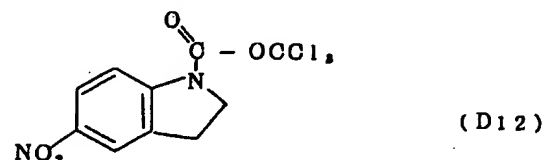
1-(2,8-ジヒドロ)インドリルカルボニルクロリド(D10)



参考例10に示された方法に従い2,8-ジヒドロ-8-エチルインドール(D6)(1.25g)とホスゲン[7.7ml(トルエン中12.5%W/W溶液)]との反応により表題化合物(D11)(1.6g, 90%)を得た。

#### 参考例12

1-(2,8-ジヒドロ-5-ニトロ)インドリルトリクロロメチルカルバメート(D12)



参考例1に示された方法に従い2,8-ジヒドロ-5-ニトロインドール(4.72g)とトリクロロメチルクロロホルメート(3.44ml)との反応

により表題化合物 (D12) (5.5g, 59%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 60MHz

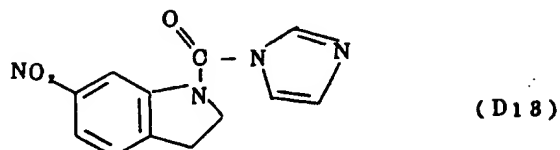
$\delta$  8.80-7.10 (m, 3H)

4.70-3.90 (m, 2H)

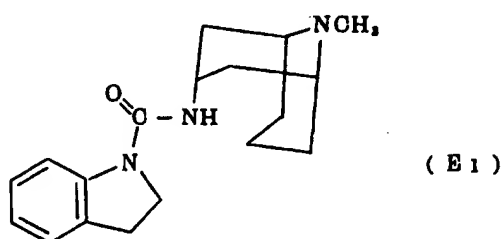
8.50-2.95 (m, 2H)

#### 参考例 13

1-[1-(2,8-ジヒドロ-6-ニトロ)インドリルカルボニル]イミダゾール (D18)



乾燥トルエン (75ml) 中の 2,8-ジヒドロ-6-ニトロインドール (8g) 及び 1,1'-カルボニルジイミダゾール (2.96g) を 5 時間還流下加熱した。反応混合物を冷却し溶媒を真空下蒸発させた。残渣をジクロロメタン (100ml) に溶解しそして 5N 塩酸溶液 (10ml) 及び水 (20ml) により洗った。有機相を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し溶媒を真

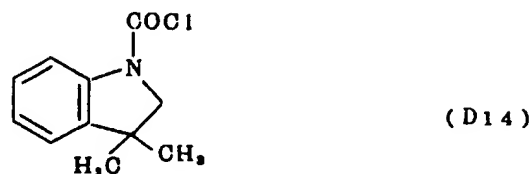


乾燥トルエン (100ml) 中の 1-(2,8-ジヒドロ)-インドリルトリクロロメチルカルバメート (D1) (8.64g) に乾燥トルエン (20ml) 中の エンド-8-アミノ-9-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1] ノナン (2g) を加えた。反応混合物を 24 時間還流下加熱し次に溶媒を真空下蒸発させた。残渣をジクロロメタン (200ml) により抽出し飽和炭酸カリウム溶液 ( $2 \times 20\text{ml}$ ) により洗った。有機相を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し濃縮し残渣を  $\text{CHCl}_3$  により溶離するアルミナのカラムクロマトグラフィにより精製して酢酸エチルによる結晶化後表題化合物 (E1) (2g, 52%) を得た。融点  $176 \sim 8^\circ$ 。

空下蒸発して表題化合物 (D13) (4.7g, 100%) を得た。

#### 参考例 14

1-(2,8-ジヒドロ-8,8-ジメチル)インドリルカルボニルクロリド (D14)



参考例 10 に示された方法に従い 2,8-ジヒドロ-8,8-ジメチルインドール (2.7g) とホスゲン [ $16.5\text{ml}$  (トルエン中  $12.5\% \text{W/W}$  溶液)] との反応により表題化合物 (D14) (3.5g, 91%) を得た。

#### 実施例 1

エンド-N-(9-メチル-9-アザビシクロ [3.3.1] ノン-8-イル)-2,8-ジヒドロインドール-1-カルボキサミド (E1)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 270MHz

$\delta$  7.85 (d, 1H)

7.25-7.05 (m, 2H)

6.95-6.85 (m, 1H)

4.45-4.25 (m, 2H)

4.00-3.80 (t, 2H)

3.25-3.05 (m, 4H)

2.65-2.40 (m, 2H)

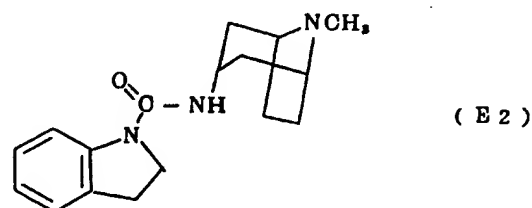
2.50 (s, 8H)

2.15-1.85 (m, 8H)

1.65-1.00 (m, 5H)

#### 実施例 2

エンド-N-(8-メチル-8-アザビシクロ [3.2.1] オクト-8-イル)-2,8-ジヒドロインドール-1-カルボキサミド (E2)





実施例 1 に示された方法に従い 1-(2,3-ジヒドロ)-インドリルトリクロロメチルカルバメート (D1) (0.64 g) とエンド-8-アミノ-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン (0.32 g) との反応により表題化合物 (E2) を得た。融点 153~4°。

$^1\text{H-NMR}$  (ODCl<sub>3</sub>) 270MHz

$\delta$	7.85 (d, 1H)
	7.25-7.10 (m, 2H)
	6.95-6.85 (m, 1H)
	4.95 (bd, 1H)
	4.10 (q, 1H)
	8.90 (t, 2H)
	8.25-8.10 (m, 4H)
	2.25-2.05 (m, 4H)
	2.80 (s, 8H)
	1.90-1.75 (m, 4H)

#### 実施例 3

エンド-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル)-2,8-ジヒドロインド

残渣をジクロロメタンにより溶離するアルミナのカラムクロマトグラフィにより精製してジエチルエーテルにより結晶化後表題化合物 (E3) (0.5 g, 81%) を得た。融点 188~4°。

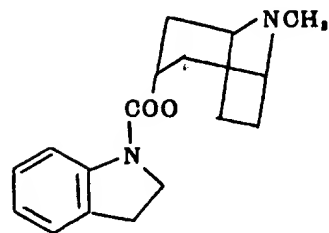
$^1\text{H-NMR}$  (ODCl<sub>3</sub>) 270MHz

$\delta$	7.85 (bd, 1H)
	7.22-7.12 (m, 2H)
	7.00-6.92 (m, 1H)
	5.05 (t, 1H)
	4.06 (t, 2H)
	8.28-8.08 (m, 4H)
	2.82 (s, 8H)
	2.82-1.75 (m, 8H)

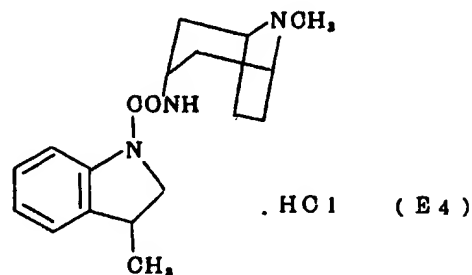
#### 実施例 4

エンド-N-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-8-イル)-2,3-ジヒドロ-8-メチルインドール-1-カルボキサミド塩酸塩 (E4)

ールカルボン酸エステル (E3)



ジグリム (50 ml) 中の 8-トロパノール (1.13 g) にカリウムターボキシド (0.94 g) を部分的に加えた。反応混合物を 1 時間室温で N<sub>2</sub> の雰囲気下攪拌し次に溶媒を真空中下蒸発させた。得られたガムをジグリム (50 ml) に再溶解しそして 1-(2,3-ジヒドロ)インドールトリクロロメチルカルバメート (D1) (1.5 g) を加えた。反応混合物を 86 時間還流下加熱し次に冷却し真空中下蒸発させた。残渣を 5 N 塩酸溶液 (10 ml) に溶解しジエチルエーテル (80 ml) により洗った。水性相を炭酸カリウムにより塩基性としそしてジクロロメタン (8×75 ml) により抽出した。有機相を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し溶媒を真空中下蒸発させそして



トリエチルアミン (1.8 ml)、1-(2,3-ジヒドロ-8-メチル)インドリル-0-(1-サクシンイミジル)カルバメート (D7) (3.5 g) 及びエンド-8-アミノ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン (1.8 g) を乾燥トルエン (100 ml) に溶解しそして 1 晩還流下加熱した。反応混合物を冷却しそして溶媒を真空中下蒸発させた。残渣をジクロロメタン (200 ml) により抽出し飽和炭酸カリウム溶液 (2×20 ml) により洗った。有機相を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し濃縮しそして残渣をクロロホルムにより溶離するアルミナのカラムクロマトグラフィにより精製した。生成物を塩酸塩 (E4) (0.97 g, 28%) として単離した。融点

268~70°.

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) 270MHz

10.85-10.05 (m, 1H)  
 7.75 (d, 1H)  
 7.25-7.05 (m, 2H)  
 6.95-6.85 (m, 1H)  
 6.29 (bs, 1H)  
 4.15 (t, 1H)  
 3.90-3.70 (m, 3H)  
 3.65-3.80 (m, 2H)  
 2.65 (s, 3H)  
 2.50-2.10 (m, 8H)  
 1.26 (d, 8H)

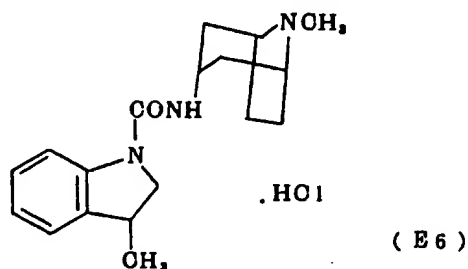
## 実施例 5

エンド-N-(8-メチル-8-アザビシクロ  
 [8.2.1]オクト-8-イル)-2,3-ジヒドロ  
 -8,8-ジメチルインドール-1-カルボキサミ  
 ド (E5)

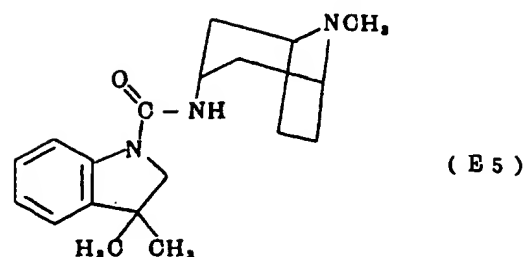
2.85 (s, 3H)  
 2.40-2.10 (m, 4H)  
 1.95-1.65 (m, 4H)  
 1.35 (s, 6H)

## 実施例 6

エンド-N-(8-メチル-8-アザビシクロ  
 [8.2.1]オクト-8-イル)-3-メチル-イ  
 ンドール-1-カルボキサミド塩酸塩 (E6)



乾燥クロロホルム (100ml) 中のエンド-N-(  
 8-メチル-8-アザビシクロ[8.2.1]オク  
 ト-8-イル)-2,3-ジヒドロ-8-メチルイ  
 ンドール-1-カルボキサミド塩酸塩 (E4)  
 (0.5g) 及び 2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ  
 -1,4-ベンゾキノン (0.41g) を 6 時間還流下



実施例 14 に示された方法に従い 1-(2,3-  
 ジヒドロ-8,8-ジメチル)インドリルカルボニ  
 ルクロリド (D14) (1.2g) とエンド-3-アミ  
 ノ-8-アザビシクロ[8.2.1]オクタン (0.8  
 g) とを反応させて表題化合物 (E5) (0.88g,  
 50%) を得た。融点 158~9°.

<sup>1</sup>H-NMR CDCl<sub>3</sub>

7.80 (d, 1H)  
 7.25-7.05 (m, 2H)  
 7.00-6.90 (m, 1H)  
 6.92 (bd, 1H)  
 4.08 (q, 1H)  
 3.60 (s, 2H)  
 3.30-3.15 (m, 2H)

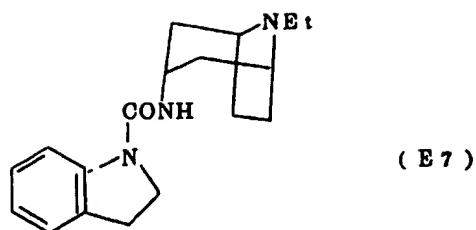
加熱した。反応混合物を冷却しそして飽和炭酸カ  
 リウム溶液 (20ml) により洗った。有機相を乾燥  
 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し濃縮し残渣をクロロホルムにより溶  
 離する短いアルミナカラムを通して尹過した。生  
 成物を塩酸塩 (E6) (0.2g, 40%) として単離  
 した。融点 158~61°.

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) 400MHz

δ 10.50 (bs, 1H)  
 8.15 (d, 1H)  
 7.85 (bs, 1H)  
 7.65 (s, 1H)  
 7.55 (d, 1H)  
 7.80-7.15 (m, 2H)  
 4.00-3.75 (m, 3H)  
 2.65 (bs, 3H)  
 2.50-2.05 (m, 11H)

## 実施例 7

エンド-N-(8-エチル-8-アザビシクロ  
 [8.2.1]オクト-8-イル)-2,3-ジヒドロ  
 インドール-1-カルボキサミド (E7)



実施例1に示された方法に従い1-(2,8-ジヒドロ)インドールトリクロロメチルカルバメート(D1)(0.91g)とエンド-8-アミノ-8-エチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン(0.5g)との反応により表題化合物(E7)(0.24g, 25%)を得た。融点140~1°。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) 270MHz

δ	7.85(d, 1H)
	7.25-7.10(m, 2H)
	6.95-6.85(m, 1H)
	4.95(bd, 1H)
	4.10(q, 1H)
	3.90(t, 2H)
	3.85(bs, 2H)

とトリエチルアミン(1.75ml)及びエンド-8-アミノ-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン(1.76g)とを反応させて遊離塩基が得られそれを塩酸塩(E8)(1.11g, 18%)に転換した。融点299~300°(分解)。

<sup>1</sup>H-NMR(d<sub>6</sub>-DMSO) 270MHz

δ	10.85-10.15(m, 1H)
	7.80-7.70(m, 1H)
	7.10-6.85(m, 2H)
	6.80(bs, 1H)
	4.05(t, 2H)
	3.90-3.70(m, 3H)
	3.10(t, 2H)
	2.65(bs, 3H)
	2.50-2.05(m, 3H)

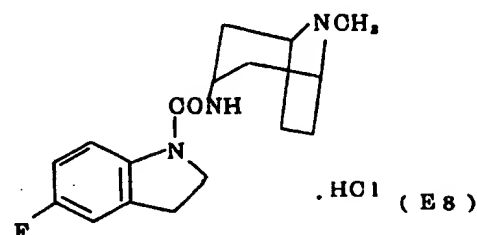
#### 実施例9

エンド-N-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-8-イル)-2,8-ジヒドロ-5-クロロインドール-1-カルボキサミド(E9)

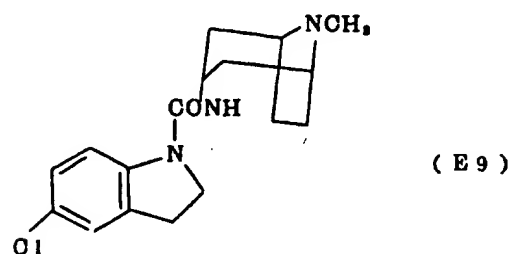
8.15(t, 2H)
2.45(q, 2H)
2.38-2.20(m, 2H)
2.18-2.00(m, 2H)
1.95-1.65(m, 4H)
1.10(t, 3H)

#### 実施例8

エンド-N-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-8-イル)-5-フルオロ-2,8-ジヒドロインドール-1-カルボキサミド塩酸塩(E8)



実施例4に示された方法に従い1-(2,8-ジヒドロ-5-フルオロ)インドール-0-(1-サクシンイミジル)カルバメート(D8)(3.5g)



乾燥ジクロロメタン(50ml)中のホスゲン[3.8ml、(トルエン中12.5%W/W溶液)]にCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20ml)中の2,8-ジヒドロ-5-クロロインドール(D4)(0.88g)を滴下した。トリエチルアミン(0.88ml)を次に加え全体を10分間室温で攪拌した。乾燥ジクロロメタン(10ml)中のエンド-8-アミノ-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン(0.88g)を加えそして反応混合物を2時間室温で攪拌し次に飽和重炭酸カリウム溶液(15ml)及び塩水(20ml)により洗った。有機相を乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)し溶媒を真空下蒸発させ次に残渣をクロロホルムにより溶離するアルミナのカラムクロマトグラフィにかけて酢酸エチルにより結晶化した後表題化合物(E9)

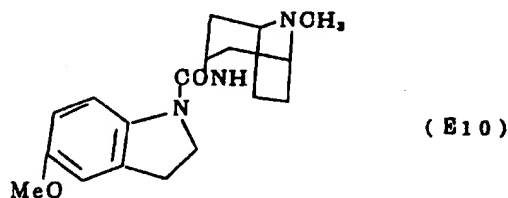
(0.36g, 19%) を得た。融点 149~50°。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 400MHz

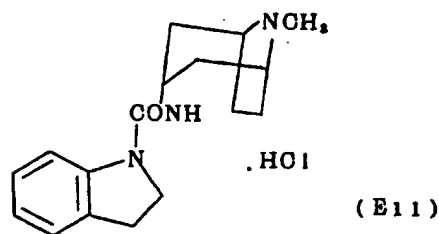
$\delta$  7.81(d, 1H)  
7.15-7.05(m, 2H)  
4.90(bd, 1H)  
4.08(q, 1H)  
3.91(t, 2H)  
3.28-3.10(m, 4H)  
2.34(s, 3H)  
2.35-2.08(m, 4H)  
1.90-1.65(m, 4H)

#### 実施例 10

エンド-N-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル) 2,3-ジヒドロ-5-メトキシインドール-1-カルボキサミド (E10)



[3.2.1]オクト-3-イル) インドール-1-カルボキサミド塩酸塩 (E11)



実施例 6 に示された方法に従いエンド-N-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル) 2,3-ジヒドロインドール-1-カルボキサミド塩酸塩 (E2) (0.46g) 及び 2,8-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノ (0.44g) の反応により表題化合物 (E11) (0.31g, 68%) を得た。融点 258~60° (分解)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO) 270MHz

$\delta$  10.6-10.8(m, 1H)  
8.15-7.95(m, 2H)  
7.85(d, 1H)

実施例 1 に示された方法に従い 1-(2,3-ジヒドロ-5-メトキシ) インドリルトリクロロメチルカルバメート (D9) (0.48g) とエンド-8-アミノ-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン (0.28g) とを反応させて表題化合物 (E10) (0.22g, 45%) を得た。融点 142~5°。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 270MHz

$\delta$  7.75(d, 1H)  
6.80-6.65(m, 2H)  
4.88(bd, 1H)  
4.08(q, 1H)  
3.90(t, 2H)  
3.78(s, 3H)  
3.28-3.10(m, 4H)  
2.82(s, 3H)  
2.40-2.10(m, 4H)  
1.90-1.65(m, 4H)

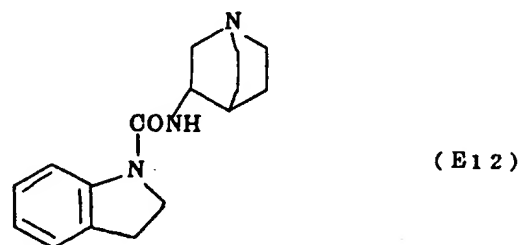
#### 実施例 11

エンド-N-(8-メチル-8-アザビシクロ

7.65-7.55(m, 1H)  
7.35-7.10(m, 2H)  
6.75-6.65(m, 1H)  
4.05-3.65(m, 3H)  
2.65(bs, 3H)  
2.60-2.00(m, 8H)

#### 実施例 12

N-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル) 2,3-ジヒドロインドール-1-カルボキサミド塩酸塩 (E12)



乾燥ジメチルホルムアミド (30ml) 中の 3-アミノ-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン (0.5g) 及びトリエチルアミン (0.7ml) の混合物を 1 時間 50° で加熱した。溶液を冷却し 0° で乾

燥ジメチルホルムアミド(50ml)中の1-(2,3-ジヒドロ)インドリルカルボニルクロリド(D10)(0.46g)及びトリエチルアミン(0.35ml)の溶液へ滴下した。反応混合物を2時間室温で攪拌し溶媒を次に真空中で蒸発させた。残渣をジクロロメタンに溶解し10%水酸化ナトリウム溶液(10ml)により洗った。有機相を乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )し溶媒を真空下蒸発させ残渣をクロロホルムにより溶離するアルミナのカラムクロマトグラフィにかけた。生成物を塩酸塩(E12)(0.16g, 21%)として単離した。融点138~40°。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{d}_6$ -DMSO) 400MHz

$\delta$	10.7-10.8(m, 1H)
	7.82(d, 1H)
	7.16(d, 1H)
	7.08(t, 1H)
	6.86(t, 1H)
	6.80(d, 1H)
	4.18-4.08(m, 1H)
	4.06-3.92(m, 2H)

反応混合物を-78°に冷却し乾燥テトラヒドロフラン(20ml)中の2,3-ジヒドロインドール(1.43g)を滴下した。反応混合物を放置して室温として1晩攪拌した。水を加え全体を真空下蒸発させ残渣をジクロロメタン(150ml)に溶解しそして飽和炭酸カリウム溶液(30ml)により洗った。有機相を乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )し溶媒を真空下蒸発させ残渣をクロロホルムにより溶離するアルミナのカラムクロマトグラフィにかけ酢酸エチルの結晶化後表題化合物(E13)(0.29g, 14%)を得た。融点124~5°。

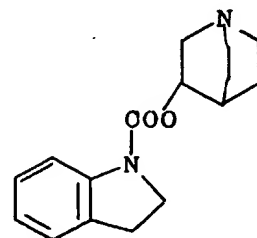
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{ODCl}_3$ ) 270MHz

$\delta$	8.00-7.70(m, 1H)
	7.80-7.10(m, 2H)
	7.05-6.90(m, 1H)
	5.05-4.80(m, 1H)
	4.20-3.95(m, 2H)
	3.45-3.25(m, 1H)
	3.25-2.50(m, 7H)
	2.80-2.05(m, 1H)
	2.05-1.20(m, 4H)

	2.54(t, 1H)
	2.46-3.04(m, 7H)
	2.18-2.06(m, 2H)
	1.96-1.78(m, 2H)
	1.76-1.60(m, 1H)

#### 実施例 13

N-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イル)-2,3-ジヒドロインドール-1-カルボン酸エステル(E13)

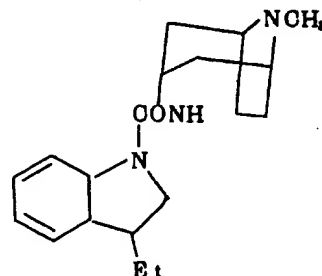


(E13)

窒素の雰囲気下の-78°の乾燥テトラヒドロフラン(75ml)中の1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-オール(1g)へn-ブチルリチウム[5.2ml(ヘキサン中1.6M溶液)]を滴下した。混合物を放置して室温とし次に10分間攪拌した。

#### 実施例 14

エンド-N-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-3-エチルインドール-1-カルボキサミド塩酸塩(E14)



(E14)

乾燥ジクロロメタン(100ml)中の1-(2,3-ジヒドロ-3-エチル)インドリルカルボニルクロリド(D11)(1g)に乾燥ジクロロメタン(50ml)中のエンド-3-アミノ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン(0.7g)及びトリエチルアミン(0.7ml)の混合物を滴下した。反応混合物を1晩室温で攪拌し溶媒を次に真空下蒸発させた。残渣を5N塩酸溶液(20ml)に溶解しそし

てジエチルエーテル (50 ml) により洗った。水性相を炭酸カリウムにより塩基性とし次にジクロロメタン (3×75 ml) により抽出した。有機相を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) し溶媒を真空下蒸発させ残渣を短いアルミナカラムを通してろ過した。生成物を塩酸塩 (E14) (1.27 g, 76%) として単離した。融点  $268\sim4^\circ$ 。

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO) 270 MHz

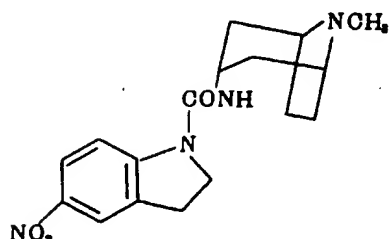
$\delta$	10.80-10.20 (m, 1H)
	7.80 (d, 1H)
	7.25-7.05 (m, 2H)
	6.95-6.80 (m, 1H)
	6.82 (bs, 1H)
	4.10 (t, 1H)
	3.90-3.65 (m, 4H)
	3.55-3.10 (m, 1H)
	2.65 (bs, 3H)
	2.60-2.00 (m, 8H)
	1.90-1.65 (m, 1H)
	1.60-1.40 (m, 1H)
	0.92 (t, 3H)

#### 実施例 15

	7.90 (bs, 1H)
	7.68 (s, 1H)
	7.55 (d, 1H)
	7.85-7.10 (m, 2H)
	4.10-3.65 (m, 3H)
	2.90-2.05 (m, 13H)
	1.80 (t, 3H)

#### 実施例 16

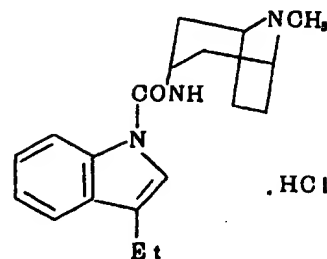
エンドー-N-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-8-イル)-2,8-ジヒドロ-5-ニトロインドール-1-カルボキサミド (E16)



(E16)

実施例 1 に示された方法に従い 1-(2,8-ジヒドロ-5-ニトロ)インドリルトリクロロメチ

エンドー-N-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-8-イル)-3-エチルインドール-1-カルボキサミド塩酸塩 (E15)



.HCl

(E15)

実施例 6 に示された方法に従いエンドー-N-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-8-イル)2,8-ジヒドロ-8-エチルインドール-1-カルボキサミド塩酸塩 (E14) (1.01 g) と 2,8-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノロン (0.8 g) との反応により表題化合物 (E15) (0.4 g, 40%) を得た。融点  $210\sim18^\circ$ 。

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO) 270 MHz

$\delta$	10.90-10.50 (m, 1H)
	8.15 (d, 1H)

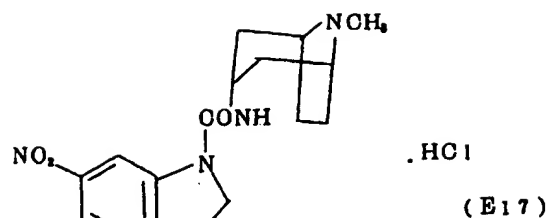
ルカルバメート (D12) (2 g) とエンドー-8-アミノ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン (0.9 g) とを反応させて表題化合物 (E16) (1.25 g, 62%) を得た。融点  $176\sim8^\circ$ 。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 270 MHz

$\delta$	8.18-7.95 (m, 3H)
	5.05 (bd, 1H)
	4.15-3.95 (m, 3H)
	3.85-3.15 (m, 4H)
	2.30 (s, 3H)
	2.35-2.10 (m, 4H)
	1.85-1.60 (m, 4H)

#### 実施例 17

エンドー-N-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-8-イル)-2,8-ジヒドロ-6-ニトロインドール-1-カルボキサミド塩酸塩 (E17)



実施例 1 に示された方法に従い 1-[1-(2,8-ジヒドロ-6-ニトロ)インドリルカルボニル]イミダゾール (D18) (4.7 g) とエンド-8-アミノ-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン (2.55 g) との反応により表題化合物 (E17) を得た。融点 245~7° (分解)。

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) 270 MHz

δ 10.15-9.95 (m, 1H)  
8.55 (d, 1H)  
7.85-7.70 (m, 1H)  
7.45-7.35 (m, 1H)  
6.65-6.55 (m, 1H)  
4.15 (t, 2H)  
3.90-3.70 (m, 1H)

1-(2,8-ジヒドロ-3,3-ジメチル)インドリルカルボニルクロリド (D14) の溶液を滴下した。反応混合物を 18 時間室温で攪拌し溶媒を次に真空下蒸発させた。残渣を 5 N 塩酸溶液 (25 ml) に溶解しジエチルエーテル (50 ml) により洗った。水性相を炭酸カリウムにより塩基性とし次にジクロロメタン (8×75 ml) により抽出した。有機相を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し溶媒を真空下蒸発させ残渣を酢酸エチル/ジエチルエーテルにより結晶化して表題化合物 (E18) を得た。融点 174~6°。

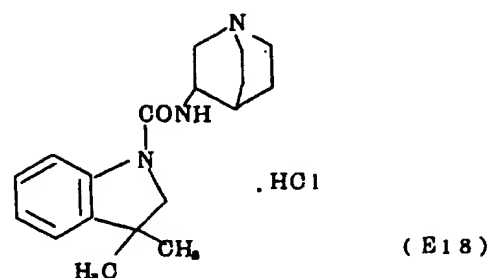
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 270 MHz

11.40 (bs, 1H)  
7.95 (d, 1H)  
7.25-7.05 (m, 2H)  
6.95 (t, 1H)  
6.65 (bd, 1H)  
4.60-4.40 (m, 1H)  
4.28 (dd, 1H)  
4.10-3.80 (m, 3H)  
3.55-3.85 (m, 1H)

3.60-3.85 (m, 2H)  
3.30-3.15 (t, 2H)  
2.65 (d, 3H)  
2.45-2.00 (m, 8H)

#### 実施例 18

N-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-8-イル)2,8-ジヒドロ-3,3-ジメチルインドール-1-カルボキサミド塩酸塩 (E18)



水 (1.5 ml) 中の 3-アミノ-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン二塩酸塩 (0.87 g) に乾燥ジメチルホルムアミド (30 ml) 及びトリエチルアミン (2 ml) を加えた。混合物を 5 分間室温で攪拌し次に乾燥ジメチルホルムアミド (20 ml) 中の

3.30-3.00 (m, 8H)  
2.50-2.80 (m, 2H)  
2.25-1.90 (m, 1H)  
1.95-1.60 (m, 2H)  
1.35 (s, 6H)

#### 薬理学

フォン・ベゾルドーヤアリッシュ (Von Bezold - Jarisch) 反射の拮抗作用

化合物を下記の方法に従い麻酔したラットにおける 5-HT により生ずるフォン・ベゾルドーヤアリッシュ反射の拮抗作用について評価した。

体重 250~350 g のオスのラットをウレタン (1.25 g/kg 腹腔内) により麻酔しそしてフオザール (Fozard) から「ジエー・カルジオバスク・ファーマコル (J. Cardiovasc. Pharmacol.)」

2,229~245 (1980) により記載された如く血圧及び心拍数を記録した。5-HT を最大下の投与量 (通常 6 μg/kg) で静脈内の経路により繰返し与えそして心拍数の変化を定量化した。化合物を静脈内に与えそしてコントロール・レスポンスの 50

多へ5HTにより生ずるレスポンスを低下させる  
のに必要な濃度(ED<sub>50</sub>)を求めた。

結果は第1表に示す通りであつた。

第 1 表

実施例の化合物	ED <sub>50</sub> (μg/Kg i.v.)
1	12.5
2	1.4
3	5
4	3
5	0.58
6	1.6
7	>10
8	17
9	>10
10	7
11	7.7
12	4.4
13	8.9
14	1.0
15	2.0
16	>10
17	>10
18	5.8

代 理 人 弁 理 士 秋 沢 政 光  
他 1 名

第1頁の続き

⑤Int.Cl. <sup>1</sup>	識別記号	庁内整理番号
A 61 K 31/40	AAN	
	ABQ	
	ACN	
	ACP	
	ADQ	
	AEN	
	ACL	
	ACJ	
31/435		
31/46		
C 07 D 209/58		7306-4C
403/12		7431-4C
451/04		6664-4C
451/12		6664-4C
451/14		6664-4C
453/02		6664-4C
//(C 07 D 403/12		
207:00		7242-4C
209:00)		
(C 07 D 403/12		
209:00		7306-4C
233:00)		

優先権主張 ②1986年11月7日③イギリス(GB)④8626632



自発手続補正書

5 25  
昭和62年5月10日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示

特願昭62-977号

2. 発明の名称

新規化合物、その製法及びそれを含む医薬組成物

3. 補正をする者

事件との関係 出 願 人

住 所 イギリス国、ミドルセックス州、ブレントフォード、グ  
レートウエストロード、ビーチャムハウス(番地なし)

名 称 ビーチャム・グループ・ビーエルシー

4. 代 理 人

居 所 東京都中央区日本橋兜町12番1号 太洋ビル

電話(666) 6 5 6 3

氏 名 (5792) 弁理士 秋 沢 政 光



5. 補正により増加する発明の数 な し

6. 補正の対象 明 細 書

7. 補正の内容 別紙の通り手番明細書のタ

(内容に変更なし)

